

Studentoppgave i medisin for

Per Øystein Heiberg

Pedersen:

“An In Vivo Study of Cortical Plasticity in Bipolar II Disorder”

Veiledere: Torbjørn Elvsåshagen og Stein Andersson.

Synaptisk plastisitet

Siden dens oppdagelse på begynnelsen av 70-tallet (1, 2), har LTP (long-term potentiation), og dens motpart LTD (long-term depression), vært av stor interesse innen nevrovitenskap grunnet deres egenskaper som mulig forklaringsmodell for læring og hukommelse. De fleste forskere på området mener i dag at LTP og LTD har avgjørende betydning for læring og hukommelse, selv om det ikke kan anses som endelig bevist (3).

Kort forklart er LTP vedvarende forsterkning av synaptisk signaloverføring etter sterke, korrelerte stimuli. Følgelig blir det mer sannsynlig at et aksjonspotensiale hos den presynaptiske cellen vil utløse et aksjonspotensiale hos den postsynaptiske cellen. De første studier av LTP ble publisert på 1970-tallet hvor man i vevsskiver fra hippocampus hos forsøksdyr fant at repetitiv høyfrekvent elektrisk stimulering av presynaptiske fibre førte til synaptisk forsterkning eller potensering (2). Omvendt viste senere studier at svak, lavfrekvent stimulering førte til at synapsen mellom den pre- og postsynaptiske cellen ble svakere. Effekten kan være langvarig; i rotter har kunstig induisert LTP vist seg å vare i minst et år (4).

Å overføre disse resultatene til mennesker har imidlertid vist seg vanskelig; å implantere elektroder for kunstig å inducere aksjonspotensialer i hjernen hos friske mennesker ville mildt sagt vært etisk problematisk. Derfor har inntil nylig forskning på synaptisk plastisitet hos mennesket vært begrenset til studier av hjernevev som er blitt fjernet grunnet ubehandlebar epilepsi (3). De senere år har man derimot funnet veier rundt dette problemet ved å indirekte måle styrken på synapser ved hjelp av funksjonell MRI og EEG (5, 6). Det er det vi gjorde i vårt forsøk; vi induiserte plastisitet ved det visuelt fremkalte potensialet (visually evoked potential – VEP) målt ved EEG og tolket dette som et tegn på synaptisk plastisitet.

VEP

VEP er summen av postsynaptiske potensialer fra synsområder i hjernebarken utløst av et visuelt stimulus. Typisk presenteres et visuelt stimulus i en forsøkspersons synsfelt gjentatte ganger, og ved

hjelpe av EEG måler man hjernens respons på stimuliet. Ved å se på gjennomsnittet av alle målingene kan man se hvilken hjerneaktivitet som er knyttet til stimuliet og fjerne/minske bakgrunnsaktivitet/støy.

Studiens bakgrunn og metode

I de senere år har det blitt vist at gjentatt visuell stimulering kan gi VEP-plastisitet (5, 6). Denne plastisiteten, sammen med tilsvarende plastisitet i hørselsbarken (7), ble tolket som et mål for synaptisk plastisitet i form av LTP og LTD, og for første gang hadde man en undersøkelse som kunne indikere dette non-invasivt in vivo. Undersøkelsene ble gjort ved hjelp av en modifisert VEP-undersøkelse; man målte VEP-amplitydene før og etter en kraftig og/eller langvarig visuell stimuleringsperiode.

Dyrestudier tyder på at synaptisk plastisitet spiller en rolle for utvikling og behandling av depresjon. Normann et al. (8) viste i sitt forsøk at dette sannsynligvis også gjaldt hos mennesker. Vårt mål med studien var tredelt. For det første ville vi bekrefte metoden som en mulig måte å måle synaptisk plastisitet på. For det andre ville vi se om personer med bipolar lidelse type to (BD-II) hadde dårligere plastisitet enn friske kontroller. For det tredje ville vi undersøke om vi kunne se noen sammenheng mellom statusen til pasientene (dvs. medikamentbruk og aktuelt stemningsleie) og synaptisk plastisitet.

Den spesifikke protokoll som ble fulgt for å måle VEP-plastisitet varierer noe fra forskningsgruppe til forskningsgruppe. I tilfellet til Norman et al. (8) (hvis protokoll vi fulgte) så forsøkspersonene på et reverserende (2Hz) sjakkbrettmønster i 20 sekunder to ganger (2 og 8 minutter etter start). Ti minutter etter start ble så forsøkspersonene stimulert ved å se på det reverserende sjakkbrettmønsteret i 10 minutter. Etter denne timinuttersperioden gjorde man så nye VEP-undersøkelser (hhv. 2, 8, 12, 18, 22 og 28 minutter etter). Mellom undersøkelsene var skjermen grå. Ved sammenligning av resultatene før og etter stimuleringsperioden, fant man at VEP-amplitydene ble signifikant større etter enn før; dette ble tolket som synaptisk plastisitet.

Vi gjorde det samme på friske forsøkspersoner og pasienter med bipolar lidelse type 2 (BD-II), og sammenlignet disse gruppene. Pasientene ble rekruttert på forskjellige klinikker i Oslo by. Friske kontroller med alder og kjønn tilsvarende pasientgruppen ble rekruttert ved oppslag i Rikshospitalets nærområde. De friske kontrollene hadde en del eksklusjonskriterier som at de ikke skulle ha tidligere hodeskader, ikke ha et for stort alkoholbruk og ingen historie med depresjon. I tillegg ble både forsøkspersoner og pasienter screenet med MADRS og YMRS for hhv. å utelukke depresjon/mani og for å undersøke en eventuell sammenheng mellom depresjon/mani og VEP-plastisitet.

Resultater

Baseline VEP

Som forventet fant vi et typisk VEP-kompleks hos både friske kontroller og pasienter, med en negativ (C1) amplitude etter $87,4 \pm 0,7$ ms, en positiv amplitude (P1) etter $113,8 \pm 0,9$ ms og en negativ (N1) amplitude etter $148,3 \pm 1,5$ ms. Det var ingen forskjell på de to målingene som ble gjort ved baseline, og disse ble derfor slått sammen. Det var ingen signifikant forskjell hos kontrollene sammenlignet med pasientene i noen av amplitudene vi målte; C1, P1, N1 og P1-N1 (p = hhv. 0,468, 0,868, 0,656, 0,653).

VEP-plastisitet hos friske kontroller

Vi fant en signifikant forskjell i amplitudene etter stimuleringsperioden sammenlignet med før. Dermed bekreftet vi Norman et al.'s funn. Vi fant ingen signifikant endring i C1 ($p=0,558$); endringene P1, N1 og P1-N1 var derimot signifikante, med p -verdier på hhv. 0,001, 0,019 og $<0,001$. Endringen i P1-N1 viste seg dermed å være mest robust.

Videre er det verdt å merke seg at effekten av stimuleringsperioden tok av i løpet av den tiden vi målte, med størst forskjell i den første målingen etter stimuleringsperioden. Likevel fant vi en signifikant forskjell også i den siste målingen (Figur C – Postmodulation block 6).

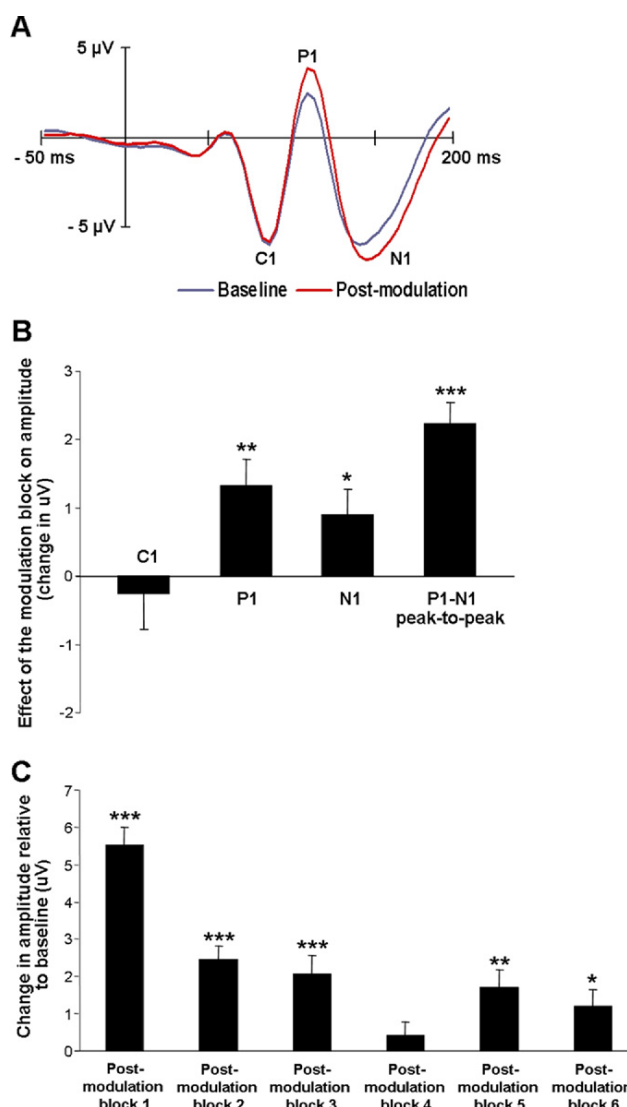
VEP-plastisitet hos pasienter med BD-II

I motsetning til hos friske kontroller, fant vi ingen signifikant forskjell før og etter stimuleringsperioden hos pasienter med BD-II på noen av amplitudene. Det var likevel en tendens til at N1 og P1-N1 var noe større etter stimuleringsperioden ($p = \text{hhv. } 0,269 \text{ og } 0,117$). Det var en signifikant forskjell på gruppenivå mellom BD-II-pasienter og friske kontroller ved

P1-N1-plastisitet ($p = 0,006$). Forskjellene på C1-, P1- og N1-plastisitet var ikke signifikante ($p = \text{hhv. } 0,710, 0,077 \text{ og } 0,760$), men forskjellen på P1-plastisitet er likevel verdt å merke seg.

Videre sammenlignet vi P1-N1-plastisitet hos umedisinerte med BD-II, medisinerte med BD-II og friske kontroller. Det var en signifikant forskjell mellom umedisinerte ($n = 10$) og friske kontroller ($p = 0,030$), mens forskjellene mellom friske kontroller og medisinerte og mellom medisinerte og umedisinerte ikke var signifikante ($p = \text{hhv. } 0,178 \text{ og } 1,000$, begge Bonferroni-korrigerte).

Til slutt så vi etter en sammenheng mellom sykdomsvarighet, MADRS-score og YMRS-score og VEP-plastisitet. Det var ingen signifikant forskjell på MADRS-scoren og VEP-plastisiteten ($p = 0,677$). Derimot, hvis vi tok bort to pasienter som skilte seg klart ut (én med høy MADRS-score og høy plastisitet, en med lav MADRS-score og lav plastisitet), var resultatet signifikant ($p = 0,009$).



VEP-utslag før og etter modulasjon hos friske kontroller.
Kilde: T. Elvsåshagen et al. Journal of biological psychiatry.

Det var ingen signifikante sammenhenger mellom plastisitet og YMRS-score eller sykdomsvarighet ($p =$ hhv. 0,795 og 0,360).

Diskusjon

Funn

Det var to hovedfunn i studien vår. For det første reproduserte vi tidligere funn av VEP-plastisitet hos friske kontroller. Bevisene for at denne VEP-plastisiteten er en form for synaptisk plastisitet begynner å bli sterke. I dyremodeller der VEP-plastisitet ble induisert (9), fant man at elektrisk thalamocortical stimulering kunne indusere den samme formen for amplitudeendring. I tillegg fant man at forutgående VEP-stimulering hindret ytterligere potensiering ved elektrisk stimulering, og vice versa. Videre fant man at både inhibisjon av sirkulering av AMPA-reseptorer og blokkade av NMDA-reseptoren, hindret VEP-potensieringen. Man fant også at ved å inhibere PKM-Zeta reverserte man potensieringen. Dette er alle karakteristika ved LTP.

Vår reproduksjon av tidligere funn av VEP-plastisitet, tyder på at VEP-plastisitet hos friske kontroller er et robust og pålitelig fenomen. Vi fant også at P1-N1 hadde den mest signifikante forskjellen før og etter stimuleringsperioden. P1-N1-plastisitet kan derfor være et nytt parameter for VEP-plastisitet ved framtidige studier.

Videre viste vi at pasienter med BD-II har signifikant nedsatt plastisitet i forhold til friske kontroller. Dette funnet støtter hypotesen om at BD-II er assosiert med en forstyrret synaptisk plastisitet, og er det første in vivo beviset på dette. Vi fant også en signifikant forskjell mellom umedisinerte syke og friske kontroller, men ikke mellom medisinerte og friske kontroller (skjønt, uten Bonferroni-korreksjon hadde funnet vært signifikant) eller mellom umedisinerte og medisinerte.

Mulig framtidig forskning

Framtidige longitudinelle studier kan avklare betydning av medikasjon og stemningsleie for VEP-plastisitet ved BD-II. Framtidige studier kan også vise om graden av VEP-plastisitet hos et friskt

menneske er et stabilt trekk eller varierer over tid. Det vil også være spennende å se om det ved hjelp av VEP-plastisitet kan være mulig å predikere prognose og/eller respons på behandling ved BD-II, og om det er mulig å predikere hvem som har økt risiko for å få en depressiv lidelse senere i livet blant friske.

I de siste årene har man forsøkt å finne rasktvirkende antidepressiva. Blant annet har ketamin, en NMDA-reseptor antagonist, vist seg å gi en rasktvirkende antidepressiv effekt hos dypt deprimerte pasienter hvor standard behandling ikke har hatt ønsket effekt (10). Siden ketamins virkning er såpass mye raskere enn dagens antidepressiva, vil ketamin være en ideell kandidat for en longitudinell studie av BD-II hvor VEP-plastisitet måles før og etter medikamentell behandling.

Det er ikke bare ved depresjon LTP kan ha betydning. Også ved andre lidelser som schizofreni har man sett lignende funn (11), og en kan derfor tenke seg at man kan bruke VEP-plastisitet til å følge opp schizofreni på samme måte som beskrevet over for depresjon/bipolar lidelse. Det ville også vært spennende å se på andre lidelser i sentralnervesystemet, som f.eks. angst, PTSD, narkolepsi, Alzheimers sykdom og hjerneslag. F.eks rammer Alzheimers sykdom hukommelsen, og man tror hukommelse er et substrat av LTP/LTD; er det mulig å plukke ut personer med pre-klinisk Alzheimers sykdom ved hjelp av VEP-plastisitet? Isåfall kan det være mulig å igangsette forebyggende behandling hos disse, dersom slik behandling blir tilgjengelig. Og siden både depresjonslidelser og schizofreni viser tegn til svekket VEP-plastisitet, men manifesterer seg markant forskjellig klinisk, kan videre basalforskning i framtiden kanskje finne ut spesifikt hvordan de forskjellige lidelsene påvirker plastisiteten, og slik muliggjøre mer skreddersydde behandlinger for disse.

Referanser

1. Lomo T (2003): The discovery of long-term potentiation. *PhilosTransRSocLond B BiolSci* 358:617-620.
2. Bliss TV, Lomo T (1973): Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *JPhysiol* 232:331-356.
3. Cooke SF, Bliss TV (2006): Plasticity in the human central nervous system. *Brain* 129:1659-1673.
4. Abraham WC, Logan B, Greenwood JM, Dragunow M (2002): Induction and experience-dependent consolidation of stable long-term potentiation lasting months in the hippocampus. *J Neurosci* 22:9626-9634.
5. Clapp WC, Zaehle T, Lutz K, Marcar VL, Kirk IJ, Hamm JP, *et al.* (2005): Effects of long-term potentiation in the human visual cortex: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport* 16:1977-1980.
6. Teyler TJ, Hamm JP, Clapp WC, Johnson BW, Corballis MC, Kirk IJ (2005): Long-term potentiation of human visual evoked responses. *Eur J Neurosci* 21:2045-2050.
7. Clapp WC, Kirk IJ, Hamm JP, Shepherd D, Teyler TJ (2005): Induction of LTP in the human auditory cortex by sensory stimulation. *Eur J Neurosci* 22:1135-1140.
8. Normann C, Schmitz D, Furmaier A, Doing C, Bach M (2007): Long-term plasticity of visually evoked potentials in humans is altered in major depression. *Biol Psychiatry* 62:373-380.
9. Cooke SF, Bear MF (2010): Visual experience induces long-term potentiation in the primary visual cortex. *J Neurosci* 30:16304-16313.
10. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, *et al.* (2000): Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 47:351-354.
11. Cavus I, Reinhart RM, Roach BJ, Gueorguieva R, Teyler TJ, Clapp WC, *et al.* Impaired visual cortical plasticity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 71:512-520.